



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Nicht-medizinischer Gebrauch von Opiatanalgetika: Verbreitung, kognitive Folgen und Behandlung

Kroll, S L ; Herdener, M ; Quednow, Boris B

Abstract: Der nicht medizinische Konsum von Opiatanalgetika (OA) hat sich in Nordamerika in den vergangenen 20 Jahren zu einer ernststen Problematik mit epidemischen Ausmaßen entwickelt. Aufgrund der stark schmerzlindernden und euphorisierenden Wirkung von Opiaten und Opioiden, besitzen diese ein hohes Suchtpotenzial und Studien an Heroin- und Methadonkonsumenten oder an chronischen Schmerz-Patienten deuten auf kognitive und soziokognitive Veränderungen bei chronischer Einnahme hin. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund konfundierender Faktoren, z. B. begleitende somatische oder psychiatrische Erkrankungen, häufig widersprüchlich und schwer interpretierbar. Obwohl es Hinweise auf einen zunehmenden nicht medizinischen Konsum von OA in Europa gibt, ist nur wenig über die neuropsychologischen Auswirkungen und Folgen eines nicht medizinischen OA-Konsums bekannt. Auch die Behandlung der OA-Abhängigkeit ist nicht ausreichend durch klinische Studien gestützt, sodass dringend zusätzliche Daten benötigt werden, um zielgerichtete und effektive Maßnahmen in der Prävention und Intervention für diese Patientenpopulation zu entwickeln.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-132869>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Kroll, S L; Herdener, M; Quednow, Boris B (2016). Nicht-medizinischer Gebrauch von Opiatanalgetika: Verbreitung, kognitive Folgen und Behandlung. *Nervenheilkunde*, 35(11):779-783.

**Nicht-medizinischer Gebrauch von Opiatanalgetika:
Verbreitung, kognitive Folgen und Behandlung**

**Non-medical use of opioid analgesics:
prevalence, cognitive consequences, and treatment**

Sara L. Kroll¹,
Marcus Herdener²,
Boris B. Quednow¹

*¹Experimentelle und Klinische Pharmakopsychologie,
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik,
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich*

*²Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen,
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik,
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich*

Kontakt:

Prof. Dr. Boris B. Quednow
Experimentelle und Klinische Pharmakopsychologie,
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik,
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Lenggstr. 31, CH-8032 Zürich, Schweiz
Tel.: 0041-44-384-2777
Fax: 0041-44-384-3396
E-Mail: quednow@bli.uzh.ch

Zusammenfassung

Der nicht-medizinische Konsum von Opiatanalgetika (OA) hat sich in Nordamerika in den letzten 20 Jahren zu einer ernsten Problematik mit epidemischen Ausmaßen entwickelt. Aufgrund der stark schmerzlindernden und euphorisierenden Wirkung von Opiaten und Opioiden, besitzen diese ein hohes Suchtpotential und einige Studien an Heroin- und Methadonkonsumenten oder an chronischen Schmerzpatienten deuten auf kognitive und sozio-kognitive Veränderungen bei chronischer Einnahme hin. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund konfundierender Faktoren, wie z.B. begleitende somatische oder psychiatrische Erkrankungen, häufig widersprüchlich und schwer interpretierbar. Obwohl es Hinweise auf einen zunehmenden nicht-medizinischen Konsum von OA auch in Europa gibt, ist bisher nur wenig über die neuropsychologischen Auswirkungen und Folgen eines nicht-medizinischen OA-Konsums bekannt. Auch die Behandlung der OA-Abhängigkeit ist bislang nicht ausreichend durch klinische Studien abgestützt, so dass dringend zusätzliche Daten benötigt werden, um zielgerichtete und effektive Maßnahmen in der Prävention und Intervention für diese Patientenpopulation zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Kognition, Empathie, Emotionserkennung, Fentanyl, Morphin, Oxycodon, Buprenorphin, Pethidin, Codein, Tilidin, Tapentadol

Abstract

In the last two decades, the non-medical use of opioid analgesics has become an increased public health concern in North America where the risen use of prescription opioids has reached epidemic dimensions. Because of its strong analgesic and euphoric effects opioids have a high addictive potential. Moreover, several studies have shown cognitive and socio-cognitive alterations in chronic user of heroin and methadone but also in chronic pain patients taking prescription opioids. However, some of these findings are contradictory and difficult to interpret because of confounding factors such as comorbid physical and psychiatric diseases. Although recent reports indicate an emerging problem of non-medical prescription opioid use in Europe, there is still a lack of knowledge regarding its neuropsychological consequences. Finally, there is still a lack of clinical evidence with regard to the treatment of opioid analgesic dependence. Future studies are urgently needed to improve prevention and intervention of opioid analgesic dependence.

Keywords: Cognition, empathy, emotion recognition, fentanyl, morphine, oxycodone, buprenorphine, pethidine, codeine, tilidine, tapentadol

Einleitung

Analgetika, die ihre schmerzlindernde Wirkung vor allem über die Stimulation am mu-Opioidrezeptor entfalten, lassen sich in zwei Gruppen aufteilen: Opiate und Opioide. Während die im Schlafmohn (*Papaver somniferum*) vorkommenden opioidergen Alkaloide, wie z.B. Morphin, Codein und Thebain, als Opiate bezeichnet werden, nennt man ihre semisynthetischen Derivate oder vollsynthetische Produkte, wie Diacetylmorphin, Buprenorphin und Fentanyl, Opioide (1). Im Folgenden werden wir dennoch verständlichkeitshalber den Begriff der *Opiatanalgetika* einheitlich als Synonym für die Klasse der mu-Opioidrezeptoragonisten verwenden.

Der Konsum von Opiatanalgetika ist in den letzten zwei Jahrzehnten nicht nur in Nordamerika, sondern auch in Europa stark angestiegen. Besonders in den USA ist der nicht-medizinische Gebrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden (engl. *non-medical prescription opioid use*, kurz: NMPOU) in den letzten Jahren zu einem großen Problem der öffentlichen Gesundheit geworden (2). Bei richtiger Indikation und Verschreibung durch einen Arzt und bei sachgemäßer Einnahme sind Opiatanalgetika mit ihrer schmerzlindernden Wirkung eine unverzichtbare Komponente in der Schmerztherapie (3). Allerdings weisen viele schnell anflutende Opiatanalgetika auch eine stark euphorisierende Wirkung auf, was zu ihrem Missbrauchspotential stark beiträgt. Bei stark schwankendem oder zu hohem Konsum wie auch im Rahmen einer Überdosis kann es zudem zu einer Atemdepression kommen, die unbehandelt oft zum Tode führt (4). Ein aktuelles und tragisches Beispiel dafür ist das Ableben des Musikers *Prince* im April 2016.

Die vorliegende qualitative Übersichtsarbeit wurde mit Hilfe einer PubMed-Datenbanksuche durchgeführt. Zusätzlich wurden die Literaturlisten der Artikel, die anhand einer ersten Datenbanksuche ermittelt wurden, auch für weitere Datenbankabfragen verwendet.

Verbreitung

Vor allem in den USA nimmt der NMPOU mittlerweile epidemische Ausmaße an (5). Hier weist der NMPOU, innerhalb der Personen mit illegalem Substanzkonsum, mit 4.3 Mio Konsumenten die zweithöchste Häufigkeit nach dem Cannabiskonsum (22.2 Mio Konsumenten) auf (6). Aber auch global liegt die Prävalenzrate für den Opiatkonsum inzwischen direkt hinter der des Konsums von Cannabis und noch vor Kokain und den diversen Amphetaminderivaten (Abb. 1). In den USA zeigen besonders jüngere Leute einen NMPOU von Oxycodon, Codein oder Fentanyl, der später in den Konsum von Heroin

übergehen kann. Der Grund für den Wechsel zu Heroin ist die oftmals bessere Erreichbarkeit – z.B. nachdem der verschreibende Arzt die Verschreibung einstellt – und die günstigeren Straßenpreise von Heroin. Bei fast der Hälfte der jungen Heroinkonsumenten in den USA konnte mittlerweile eine Vorgeschichte mit NMPOU eruiert werden (7). Die Autoren einer Meta-Analyse berichteten kürzlich, dass 21-28%, der mit Opiatanalgetika behandelten chronischen Schmerzpatienten, einen problematischen Gebrauch, und 8-12% eine Abhängigkeit von diesen Substanzen entwickeln (8).

Neben dem oftmals nicht leicht zu erhebenden nicht-medizinischen Opiatkonsum, stellen auch die Verschreibungen und die Mortalitätsrate im Zusammenhang mit Opiatanalgetika indirekte Parameter für den nicht-medizinischen Konsum in einem Land dar (2, 9). Im weltweiten Vergleich weist Nordamerika den höchsten Verbrauch von Opiatanalgetika auf gefolgt von West- und Zentraleuropa sowie Australien (10). In den USA ist Oxycodon die am häufigste gebrauchte Substanz, wohingegen in Europa Fentanyl am meisten verwendet wird. Deutschland belegt dabei mit einem durchschnittlichen Verbrauch von 3.95 mg Fentanyl/Person in 2014 im europaweiten Vergleich von 47 Ländern Platz eins gefolgt von Österreich auf Platz zwei und der Schweiz auf Platz sechs (11). Die Zahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Fentanyl ist in den letzten Jahren in Europa stark angestiegen (12). Besonders in Estland fällt die Zahl der Fentanyl-induzierten Todesfälle mit 111 Fällen in 2013 inzwischen sehr hoch aus. Aber auch andere europäische Länder wie Schweden, Deutschland, England und Finnland weisen eine steigende Mortalitätsrate über die letzten Jahre auf (12). In den USA werden mittlerweile deutlich mehr Todesfälle in Folge einer Intoxikation mit Opiatanalgetika als mit Heroin registriert: In 2014 betrug die Anzahl der fatalen Intoxikationen bei Opiatanalgetika 18`893 und bei Heroin 10`574 Personen (13). Des Weiteren ist auch die Verschreibung von Opiatanalgetika in Deutschland zwischen 2000 und 2010 um 37% angestiegen (14).

Während die Datenlage über den Konsum und den Missbrauch von Opiatanalgetika in den USA relativ gut dokumentiert ist, besteht vor allem in Europa ein Mangel an aussagekräftigen epidemiologischen Untersuchungen. Allerdings zeigen die Zahlen aus dem kürzlich publizierten Europäischen Drogenbericht eine Verdopplung der Behandlungsaufnahmen von Klienten, die als Primärdroge andere Opioide als Heroin angeben (15). Dabei ist die Behandlungsrate in dieser Gruppe von 2014 auf 2015 von 8% auf 19% angestiegen (Abb. 2) (15, 16). In 18 der teilnehmenden Europäischen Länder berichteten zudem mehr als 10% aller Patienten mit einer Opiatkonsum-Störung über Probleme mit anderen Opioiden als Heroin (15). Dies wirft die Frage auf, ob sich derzeit nicht auch in Europa ein Problem mit dem

nicht-medizinischen Gebrauch der Opiatanalgetika entwickelt. Es fehlen bisher jedoch die notwendigen epidemiologischen Verlaufsdaten, um eine sichere Aussage hierzu treffen zu können.

Kognitive Störungen

Tatsächlich sind auch die möglichen neuropsychologischen Folgen eines chronischen NMPOUs bislang kaum untersucht. Studien an Tieren konnten unter akuter Morphingabe eine Verminderung der visuell-räumlichen Gedächtnisleistung zeigen (17-19). Interessanterweise führt das Hinzufügen einer zusätzlichen Schmerzkomponente bei Ratten zu einer Aufhebung der negativen morphinbedingten Effekte auf das Gedächtnis (20). Klinische Studien zu den möglichen Folgen des Opiatkonsums auf die Kognition beim Menschen führten allerdings zu bislang widersprüchlichen Ergebnissen. Ein möglicher Grund dafür könnte in der schwierigeren Untersuchung von chronischen Opiateffekten beim Menschen liegen. Die wiederholte Verabreichung von Opiaten bei gesunden Personen ist durch ethische Richtlinien selbstverständlich limitiert, so dass am Menschen hauptsächlich Akuteffekte mit geringen Opiatdosen untersucht werden können. Die wenigen verfügbaren Studien deuten hier jedoch auf kognitive Verbesserungen nach einmaliger akuter Morphingabe hin. So nahm unter Morphin die Antwortgenauigkeit bei Wahlreaktionsaufgaben zu und auch die Flexibilität in der Aufmerksamkeitsteuerung verbesserte sich (21, 22). Zur Messung von Langzeiteffekten wurden hingegen meistens Personen in Substitutionstherapien oder chronische Heroinkonsumenten herangezogen. Eines der Hauptprobleme in diesen Gruppen ist der Beikonsum weiterer illegaler Substanzen wie z.B. Cannabis und Kokain sowie die Einnahme von Psychopharmaka wie Antidepressiva oder auch Benzodiazepine. Zudem können bereits kleinere, durch Anoxien verursachte, Hirnschädigungen als Folge einer Atemdepression bei Überdosis durch den intravenösen Heroinkonsum aufgetreten sein. Diese konfundierenden Faktoren erschweren damit die Zuschreibung kognitiver Phänomene auf einen spezifisch pharmakologischen Effekt im Zusammenhang mit dem Opioid-System. Eine Meta-Analyse über neuropsychologische Studien mit meist substituierten Opiatkonsumenten berichtete robuste Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis, in der kognitiven Impulsivität und in der kognitiven Flexibilität (23). Allerdings wiesen langzeitsubstituierte Patienten gegenüber Personen, die erst vor kurzem mit der Substitution begonnen haben, Verbesserungen in der exekutiven Funktion und im visuellen Konstruktionsvermögen auf (24). Eine weitere Population, die zur Messung von Langzeiteffekten von Opiaten herangezogen wird, ist die Gruppe der chronischen Schmerzpatienten. Wie bereits oben erwähnt haben Tierstudien

gezeigt, dass physische Schmerzen den Opiateffekt modulieren können. Klinische Studien postulieren auch hier widersprüchliche Ergebnisse von verbesserten, verschlechterten oder unveränderten kognitiven Leistungen unter einer Schmerztherapie mit Opiaten im Vergleich zu gesunden und unbehandelten Probanden (25). Zusammenfassend zeigt sich, dass einmalige Gaben von mu-Opioidrezeptor-Agonisten durchaus Aufmerksamkeitsleistungen leicht verbessern können, während die meisten Studien nach chronischen Konsum kognitive Einbußen im Bereich der Aufmerksamkeit und im Arbeitsgedächtnis berichten. Allerdings deuten auch manche Studien auf kognitive Verbesserungen unter Opiatanalgetika bei chronischen Schmerzpatienten hin, was durch eine leistungsbeeinträchtigende Wirkung der Schmerzen erklärt werden kann.

Obwohl die psychosozialen Folgen des Heroinkonsums gut bekannt sind (26), wurden die möglichen Folgen des Opiatkonsums in ihrer Wirkung auf sog. *soziale Kognitionen*, wie die Wahrnehmung von Emotionen bei andern Personen, die emotionale Empathie oder die mentale und emotionale Perspektivenübernahme (engl. *Theory-of-Mind*), bisher kaum untersucht. Bei gerade entzogenen wie auch bei Methadon-substituierten Heroinkonsumenten konnten jedoch Defizite in der Dekodierung von Emotionen aus Gesichtern beobachtet werden. Interessanterweise waren sich die Patienten dessen nicht bewusst, was anhand einer subjektiven Einschätzung zur Aufgabenschwierigkeit erfasst wurde (27). Ähnliche Defizite in der emotionalen Wahrnehmung wurden auch in einer weiteren Studie mit Methadon- und Buprenorphin-substituierten Opiatkonsumenten berichtet (28). Zusätzlich zeigten die substituierten Personen auch noch Schwierigkeiten bei der Erkennung sarkastischer Äußerungen. Abstinente Opiatkonsumenten wiesen hingegen keinerlei Veränderungen in der emotionalen und sozialen Wahrnehmung auf (28). Die bisher gezeigten sozio-kognitiven Defizite bei substituierten Opiatkonsumenten könnten auch im Alltagsleben der Betroffenen zu deren häufig auftretenden zwischenmenschlichen Problemen beitragen und auch mit dem Aufbau einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung interferieren. Bisher gibt es allerdings noch keine Daten zu den sozio-kognitiven Veränderungen bei NMPOU oder bei chronischen Schmerzpatienten unter der Behandlung mit Opiatanalgetika.

Behandlung

Erstaunlicherweise ist die Datenbasis für eine Evidenz-basierte Behandlung der Opiatanalgetika-Abhängigkeit ausgesprochen dünn und dies obwohl diese Erkrankung schätzungsweise weltweit bis zu viermal häufiger auftritt als die Heroin-Abhängigkeit (4).

Daher ist bislang auch unklar, ob die Behandlungsmethoden, welche bei der Heroin-Abhängigkeit gut etabliert und wirksam sind, auch die gleiche Wirksamkeit und Prognose bei einer Opiatanalgetika-Abhängigkeit aufweisen. Die beste Evidenz für die Behandlung bei klassischer Opiatabhängigkeit besteht für substitutionsgestützte Behandlungsansätze mit mu-Opioidrezeptor-Agonisten, die auch in verschiedenen Leitlinien entsprechend empfohlen werden (26, 29, 30). Eine auf Abstinenz ausgerichtete Behandlung der Heroin-Abhängigkeit mit pharmakologischer Unterstützung z.B. durch einen mu-Opioidrezeptor-Antagonisten wie Naltrexon scheint auf Dauer hingegen wenig erfolversprechend zu sein (31). Ob allerdings Abstinenz-anstrebende Therapien bei Opiatanalgetika-Abhängigkeit evtl. erfolgreicher verlaufen als bei der Heroin-Abhängigkeit ist bislang nicht ausreichend geklärt. Liegt keine Abhängigkeit sondern nur ein problematischer Gebrauch von Opiatanalgetika vor, scheint oftmals das sehr langsame und Entzugserscheinungen vermeidende Ausschleichen der Substanzen (engl. *tapering*) ein sinnvolles pharmakotherapeutisches Vorgehen zu sein (32). Zudem scheinen Personen mit einer Opiatanalgetika-Abhängigkeit länger in der Behandlung zu verbleiben und bessere Prognosen zu haben als Betroffene mit einer Heroin-Abhängigkeit (33). Die multizentrische Studie *Starting Treatment With Agonist Replacement Therapies* (START) verglich die Wirksamkeit einer Therapie mit einer Buprenorphin/Naloxon-Kombination (Suboxone®) gegen Methadon bei Personen mit einer Opiatanalgetika- und/oder Heroin-Abhängigkeit und konnte keinen Unterschied in der Wirksamkeit beider Medikamente finden. Die bisher größte randomisierte und kontrollierte klinische Studie zur Behandlung einer Opiatanalgetika-Abhängigkeit, die *Prescription Opioid Addiction Treatment Study*, untersuchte unterschiedliche Intensitäten und Kombinationen von Psychotherapie und einer Buprenorphin/Naloxon-Kombinationsbehandlung (34). Dabei zeigte sich, dass eine kurzfristige Behandlung mit einer Buprenorphin/Naloxon-Kombination (2 Wochen Stabilisation, 2 Wochen Dosisreduktion und 8 Wochen Follow-up nach Absetzen der Medikation) nur bei 6.6% der Patienten erfolgreich war. Eine zusätzliche Behandlung mit einer speziell auf Opiat-Abhängigkeiten ausgerichteten Beratung zeigte keinen zusätzlichen Effekt gegenüber einer medizinischen Standardbehandlung. Eine 24-wöchige Anschlussbehandlung nach demselben Schema (bis zu 12 Wochen Stabilisation, 4 Wochen Dosisreduktion und 8 Wochen Follow-up nach Absetzen der Medikation) war direkt nach dem Entzug bei immerhin 49.2% der Patienten erfolgreich, jedoch schrumpfte diese Quote auf 8.6% nach der Medikations-freien Follow-up-Phase. Diese Daten legen eine langfristige Substitutionsbehandlung auch bei Opiatanalgetika-Abhängigkeiten nahe.

Fazit für die Praxis

Vor allem in Nordamerika ist es in den vergangenen Jahren zu einer epidemischen Verbreitung des nicht-medizinischen Gebrauchs von Opiatanalgetika gekommen und auch in Europa scheint der NMPOU zuzunehmen. Allerdings mangelt es hier an belastbaren epidemiologischen Daten, so dass das tatsächliche Ausmaß bislang im Dunkeln bleibt. Neben den bis dato noch ungenügend erforschten kognitiven als auch sozio-kognitiven Folgen des NMPOUs, ist auch die Behandlung der Opiatanalgetika-Abhängigkeit bislang kaum evidenzbasiert. Das langfristige Ziel sollte daher eine valide und einheitliche statistische Datenerhebung des Konsums und Missbrauchs von Opiatanalgetika in Europa sein, um vergleichbare Zustände wie in den USA frühzeitig erkennen und darauf reagieren zu können. Zudem ist die Erforschung der kognitiven als auch sozio-kognitiven Veränderung bei chronischem Opiatkonsum vor allem für Prävention und Behandlung von großer Bedeutung, da insbesondere sozio-kognitive Beeinträchtigungen sowohl das alltägliche Leben als auch die Arzt-Patienten-Beziehung belasten und somit den Behandlungserfolg behindern könnten. Zudem bedarf es weiterer klinischer Studien, um die bislang unzureichende Datenbasis für die Behandlung von Opiatanalgetika-Abhängigkeit zu erweitern.

Potentielle Interessenkonflikte

Sara L. Kroll und Boris B. Quednow haben keinerlei Interessenkonflikte. Marcus Herdener hat Honorare für Beratungstätigkeiten und Vorträge von Lundbeck erhalten.

Literatur

1. Pasternak GW, Pan YX. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacol Rev.* 2013;65(4):1257-317.
2. Fischer B, Keates A, Buhringer G, Reimer J, Rehm J. Non-medical use of prescription opioids and prescription opioid-related harms: why so markedly higher in North America compared to the rest of the world? *Addiction.* 2014;109(2):177-81.
3. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA.* 2016;315(15):1624-45.
4. Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *Am J Psychiatry.* 2016;173(1):18-26.
5. Tetrault JM, Butner JL. Non-Medical Prescription Opioid Use and Prescription Opioid Use Disorder: A Review. *Yale J Biol Med.* 2015;88(3):227-33.
6. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50): Retrieved from <http://www.samhsa.gov/data/>; 2015.
7. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(7):821-6.
8. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain.* 2015;156(4):569-76.
9. Wisniewski AM, Purdy CH, Blondell RD. The epidemiologic association between opioid prescribing, non-medical use, and emergency department visits. *J Addict Dis.* 2008;27(1):1-11.
10. International Narcotics Control Board. Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. Indispensable, adequately available and not unduly restricted New York: United Nations, 2016.
11. Pain & Policy Studies Group. 2014 EURO Consumption of Fentanyl University of Wisconsin/WHO Collaborating Center; 2015 [16.08.2016]. Available from: http://www.painpolicy.wisc.edu/sites/www.painpolicy.wisc.edu/files/euro_fentanyl.pdf.
12. Mounteney J, Giraudon I, Denissov G, Griffiths P. Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *The International journal on drug policy.* 2015.

13. CDC, National Center of Health Statistics, National Vital Statistics System, Mortality File. Number and Age-Adjusted Rates of Drug-poisoning Deaths Involving Opioid Analgesics and Heroin: United States Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2015 [cited 2016]. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/health_policy/AADR_drug_poisoning_involving_OA_Heroin_US_2000-2014.pdf.
14. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(4):45-51.
15. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. Europäischer Drogenbericht 2016: Trends und Entwicklungen. Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2016.
16. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. Europäischer Drogenbericht 2015: Trends und Entwicklungen. Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union; 2015.
17. Hepner IJ, Homewood J, Taylor AJ. Methadone disrupts performance on the working memory version of the Morris water task. *Physiol Behav.* 2002;76(1):41-9.
18. Ghamati L, Hajali V, Sheibani V, Esmaeilpour K, Sepehri G, Shojaee M. Single and repeated ultra-rapid detoxification prevents cognitive impairment in morphine addicted rats: a privilege for single detoxification. *Addict Health.* 2014;6(1-2):54-64.
19. Li Z, Wu CF, Pei G, Xu NJ. Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze: possible involvement of cholinergic system. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;68(3):507-13.
20. Baiamonte BA, Lee FA, Gould HJ, 3rd, Soignier RD. Morphine-induced cognitive impairment is attenuated by induced pain in rats. *Behav Neurosci.* 2013;127(4):524-34.
21. Quednow BB, Csomor PA, Chmiel J, Beck T, Vollenweider FX. Sensorimotor gating and attentional set-shifting are improved by the mu-opioid receptor agonist morphine in healthy human volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(5):655-69.
22. O'Neill WM, Hanks GW, Simpson P, Fallon MT, Jenkins E, Wesnes K. The cognitive and psychomotor effects of morphine in healthy subjects: a randomized controlled trial of repeated (four) oral doses of dextropropoxyphene, morphine, lorazepam and placebo. *Pain.* 2000;85(1-2):209-15.
23. Baldacchino A, Balfour DJ, Passetti F, Humphris G, Matthews K. Neuropsychological consequences of chronic opioid use: a quantitative review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(9):2056-68.

24. Soyka M, Zingg C, Koller G, Hennig-Fast K. Cognitive function in short- and long-term substitution treatment: are there differences? *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:400-8.
25. Kendall SE, Sjøgren P, Pimenta CAdM, Højsted J, Kurita GP. The cognitive effects of opioids in chronic non-cancer pain. *PAIN*. 2010;150(2):225-30.
26. Drug Misuse: Opioid Detoxification. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Leicester (UK)2008.
27. Kornreich C, Foisy ML, Philippot P, Dan B, Tecco J, Noel X, et al. Impaired emotional facial expression recognition in alcoholics, opiate dependence subjects, methadone maintained subjects and mixed alcohol-opiate antecedents subjects compared with normal controls. *Psychiatry Res*. 2003;119(3):251-60.
28. McDonald S, Darke S, Kaye S, Torok M. Deficits in social perception in opioid maintenance patients, abstinent opioid users and non-opioid users. *Addiction*. 2013;108(3):566-74.
29. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO, 2009.
30. Quednow BB, Herdener M. Human pharmacology for addiction medicine: From evidence to clinical recommendations. *Prog Brain Res*. 2016;224:227-50.
31. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(4):CD001333.
32. Just J, Mucke M, Bleckwenn M. Dependence on Prescription Opioids. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(13):213-20.
33. Potter JS, Marino EN, Hillhouse MP, Nielsen S, Wiest K, Canamar CP, et al. Buprenorphine/naloxone and methadone maintenance treatment outcomes for opioid analgesic, heroin, and combined users: findings from starting treatment with agonist replacement therapies (START). *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74(4):605-13.
34. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, Byrne M, Connery HS, Dickinson W, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(12):1238-46.
35. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2015. United Nations: United Nations publication; 2015.

Abbildungslegenden:

Abb. 1: Globaler Trend für die Letztjahres-Prävalenz des Drogenkonsums, World Drug Report 2015 (35)

Abb. 2: Behandlungsaufnahmen von Klienten mit Primärdroge andere Opioide als Heroin, Europäischer Drogenbericht 2016 (15)

Global trends in the prevalence of use of various drugs, 2009-2013

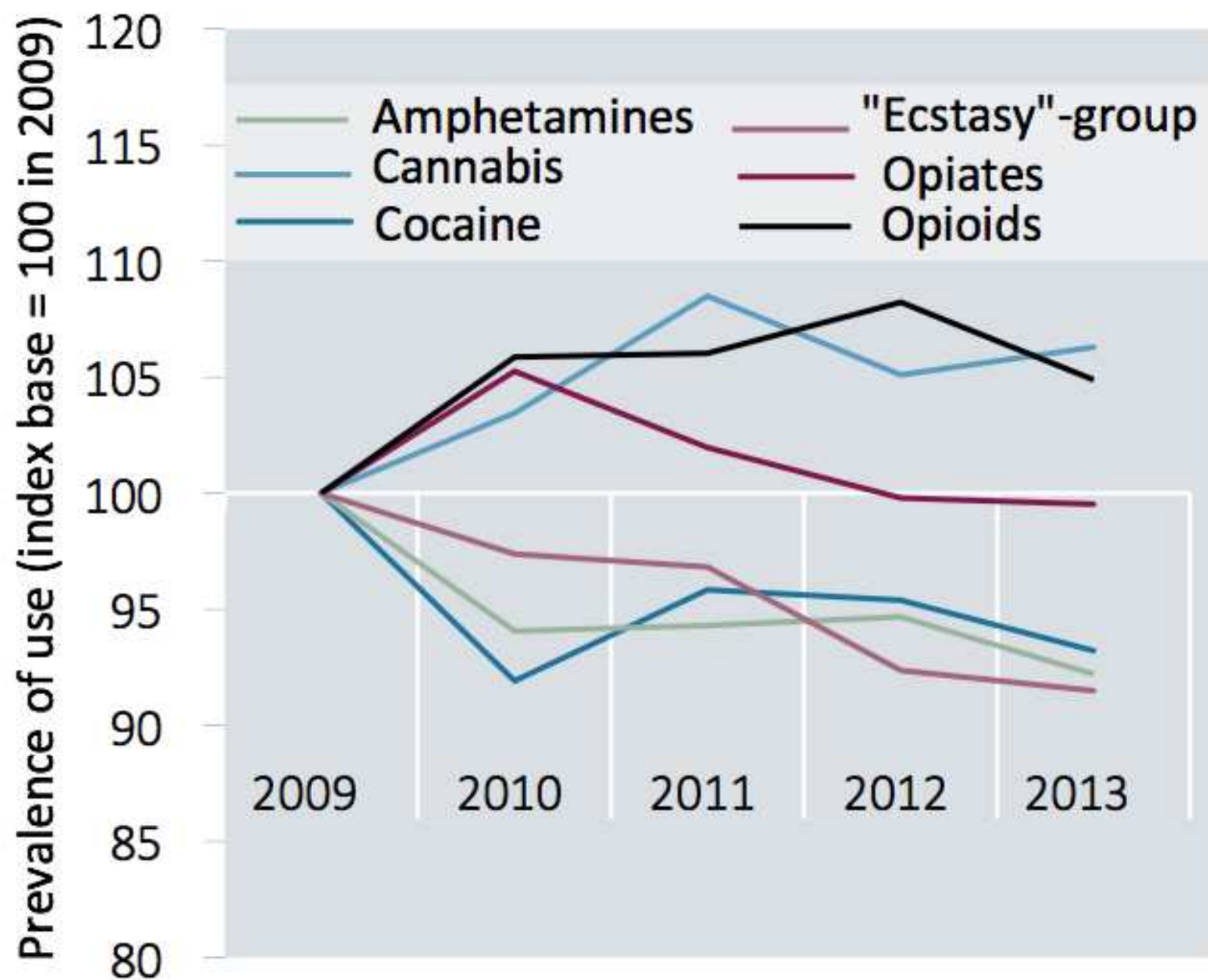


Abb. 2

Behandlungsaufnahmen von Klienten mit Opioiden als Primärdrugs: nach Opioidart (links) und den Anteilen der Klienten, die andere Opiode als Heroin angegeben haben (rechts)

